

Aus der Orthopädischen Klinik (Direktor : Prof. Dr. F. Brussatis)
und aus dem Institut für Physiologie (Direktor : Prof. R. von Baumgarten)
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Veränderung des H (Hoffmann) - Reflexes und des Achilles -
sehnenreflexes durch das Gamma - Aminobuttersäure - Derivat
"Lioresal" bei Normalpersonen und Patienten mit spastischer
Cerebralparese

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von

Bassam Helou

aus Syrien

Mainz 1974

Aus der Orthopädischen Klinik (Direktor : Prof. Dr. F. Brussatis)
und aus dem Institut für Physiologie (Direktor : Prof. R. von Baumgarten)
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Veränderung des H (Hoffmann) - Reflexes und des Achilles -
sehnenreflexes durch das Gamma - Aminobuttersäure - Derivat
"Lioresal" bei Normalpersonen und Patienten mit spastischer
Cerebralparese

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von

Bassam Helou

aus Syrien

Mainz 1974

Fachbereichs - Dekan : Prof. Dr. Langendorf
Referent : Prof. Dr. F. Brussatis
Korreferent : Prof. Dr. O. Harth



Inhaltsverzeichnis	Seite
A. Einleitung	1
1. Fragestellung	1
2. Neurophysiologie der motorischen Funktionen	2
a. Die spinalen monosegmentalen Reflexwege	3
b. Die intersegmentalen spinalen Reflexwege	7
c. Die supraspinalen motorischen Zentren	8
3. Pathophysiologie der Spastizität	10
4. Pharmakologische und pharmakokinetische eigenschaften von Lioresal	12
B. Methodik der eigenen Untersuchungen	13
I. Physiologische Grundlagen	13
1. H(Hoffmann)-Reflex	13
2. Achillessehnenreflex	15
II. Apparative Methodik	17
1. H(Hoffmann)-Reflex	17
2. Achillessehnenreflex	17
III. Patientengut	18
C. Untersuchungsergebnisse	20
1. H(Hoffmann)-Reflex	20
2. Achillessehnenreflex	23
D. Diskussion	27
E. Zusammenfassung	31
Literaturverzeichnis	33



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0011

A. Einleitung

1. Fragestellung:

Die im Zentralnervensystem entdeckte Gamma-Aminobuttersäure (GABA) wird mit der physiologischen Funktion eines "Neurotransmitters" für motorische Vorgänge in Zusammenhang gebracht²⁴. Seit der Einführung ihres Derivats (Lioresal^R) zur Therapie bestimmter Arten der Spastizität erschienen eine Reihe von Publikationen mit pharmakologisch-chemischer, elektromyographischer und klinischer Methodik.

In den bisherigen elektromyographischen und klinischen Arbeiten^{4, 5, 8, 27, 28, 43, 47, 60}, bestand das Krankengut überwiegend aus Patienten, die an den verschiedenen Arten der spinalen Spastik litten. Wurden Patienten mit cerebralen Paresen untersucht, ergab sich einerseits keine befriedigende Besserung der Symptome und andererseits eine erhöhte Anzahl von Fällen mit Nebenwirkungen. Es wurde zunächst empfohlen, die Substanz nur bei spinal verursachter Spastik anzuwenden. In der Orthopädischen Universitätsklinik Mainz wird eine große Zahl junger Patienten mit Cerebralparese infolge frühkindlichen Hirnschadens behandelt, wobei eine befriedigende Therapie schwierig ist. Es erschien deshalb berechtigt, die bisher mitgeteilten Ergebnisse, die nicht generell für die Anwendbarkeit von Lioresal bei cerebraler Spastik sprachen, zu überprüfen, bei der Anwendung des Mittels neben den operativen und krankengymnastischen Maßnahmen.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, unterschiedliche Reaktionsweisen des H(Hoffmann)-Reflexes und des monosynaptischen Achillessehnenreflexes bei gesunden Versuchspersonen und bei Patienten mit spastischer Cerebralparese auf gleiche Gaben von 35 mg Lioresal per Os festzustellen.

Dabei war es unser Ziel, gegebenenfalls Rückschlüsse auf die Art der motorischen Störung zu ziehen, die zur Spastik führt. In dieser Arbeit wurden jedoch keine Hinweise auf die klinische Verwendbarkeit gegeben, weil uns hierfür außer der benutzten elektromyographischen Technik noch klinische Verlaufsbeobachtungen mit größerem Zahlenmaterial notwendig erschienen.

Wie auch von anderen Autoren beschrieben, benutzten wir H(Hoffmann)-Reflex und einen Muskeldehnungsreflex (Achillessehnenreflex) als Test für die Erregbarkeit der Vorderhornzelle (näheres siehe Methodik).

2. Neurophysiologie der motorischen Funktionen

Die biologisch sinnvolle Ausführung motorischer Handlungen erfordert eine ständige Anpassung jedes einzelnen Muskels in Kontraktionskraft, Bewegungsausmaß und -geschwindigkeit an die wechselnden Erfordernisse. Die Kontraktion eines Muskels hängt von Entladungsfrequenz und Anzahl seiner tätigen alpha-Motoneuronen ab. Diese entladen sich, wenn ihr Initialsegment bis zur kritischen Schwelle depolarisiert wurde, was wiederum von der räumlichen und zeitlichen Summation der an ihr endenden excitatorischen und inhibitorischen Impulse abhängt.

An Soma und Dendriten der Alpha-Motoneuronen (aMN) enden eine große Anzahl von Synapsen; durch die unterschiedlichen hier konvergierenden Impulse stellt das aMN das letzte Integrationszentrum aller motorischen Reflexwege dar. Somit läßt sich ein großer Teil der neuronalen Steuerung der Motorik durch die excitatorischen und inhibitorischen Einflüsse der am aMN endenden Synapsen darstellen.

Die Neurophysiologie der motorischen Funktionen soll kurz dargestellt werden, soweit es für die in dieser Arbeit beschriebenen eigenen Untersuchungen notwendig erscheint. (Eine umfassende deutschsprachige Übersicht wurde in letzter Zeit von tenBRUGGENCATE⁵⁷ veröffentlicht.)

a. Die spinalen monosegmentalen Reflexwege

Jeder quergestreifte Muskel enthält parallel zu den Arbeitsfasern liegende Proprioceptoren, die Muskelspindeln, die dem Rückenmark Informationen über die Länge des Muskels zuführen. Histologisch besteht die Muskelspindel aus 2 Typen sog. intrafusaler Fasern, wobei die dickeren äußeren "nuclear bag"-Fasern und die dünneren, innen lokalisierten Fasern "nuclear chain"-Fasern genannt werden. Beide werden von dünnen motorischen gamma-Fasern innerviert, wobei die synaptische Verbindung mit den intrafusalen Muskelfasern entweder endplattenähnlich aussieht (gamma plate System) oder ausgedehnter strukturiert ist (gamma trail System). In den Spindeln liegen 2 Arten sensibler Nervenendigungen: die anulospiraligen Endigungen sind mehr zentral gelegen und entladen sich über Ia-Neuronen; die blütendoldenartigen Nervenendigungen entladen sich dagegen über Afferenzen, die zur langsam leitenden II-Gruppe gehören (Abb. 1).

Der adäquate Reiz für die Muskelspindeln ist die Verlängerung des Muskels, wobei die Spindeln umso frequenter entladen, je stärker und je schneller die Dehnung erfolgt. Jedoch lassen sich auch ohne Längenänderung in den Ia-Afferenzen Aktionspotentiale ableiten. Durch die im Wachzustand ständig vorhandene Innervierung durch die gamma-Motoneuronen kommt es nämlich zur Kontraktion der intrafusalen Muskelfasern, was wiederum zur Reizung der Rezeptoren durch Dehnung der zentralen Anteil der intrafusalen Fasern führt. Wir finden also auch im Ruhezustand

in den Ia-Afferenzen mehr oder weniger frequente Entladungen, die langsamer werden oder vollkommen sistieren, wenn sich der Muskel bei der Kontraktion aktiv verkürzt und damit die Spindeln entlastet.

Die Impulsfrequenz der motorischen gamma-Afferenzen wird durch zentralmotorische Antriebe beeinflusst. Die Ia-Afferenzen verbinden sich monosynaptisch mit den alpha-Motoneuronen desselben Muskels (in kleinerer Anzahl auch mit den MN der Synergisten). Es handelt sich um eine excitatorische Synapse: bei intracellulärer Ableitung vom Soma des aMN's läßt sich ein excitatorisches postsynaptisches Potential ableiten, und es kommt unter Umständen zu einer fortgeleiteten Erregung.

Betrachten wir den Einfluß der propriozeptiven Erregungen auf die Vorderhornzelle, so müssen wir funktionell 2 verschiedene Arten unterscheiden: es gibt phasische Motoneuronen, die sich nur zu Beginn einer Muskeldehnung entladen und schnell kontrahierende motorische Einheiten innervieren. Jede Verlängerung des Muskels führt auf dem beschriebenen Weg zu einer reflektorischen Kontraktion dieses Muskels und seiner Synergisten. Man nennt diesen Reflex den Muskeldehnungsreflex. Es soll sich - in regeltechnischem Begriff ausgedrückt - um einen negativen Rückkopplungskreis zur Konstanthaltung der Muskellänge handeln, der in erster Linie zur Beibehaltung der Körperstellung gegen Schwerkrafteinflüsse dient.

Der Reflex läßt sich am Menschen entweder durch den adäquaten Reiz der Längenänderung (Tonisch durch Änderung der Gelenkstellung oder phasisch durch Schlag auf die Sehne des Muskels) oder aber durch elektrische Stimulation der Ia-Afferenzen (Hoffmann-Reflex)²³ auslösen.

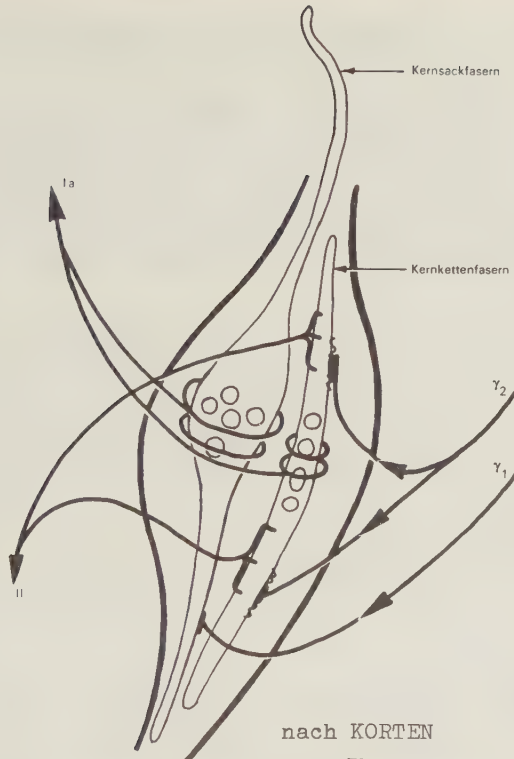


Abb. 1: Schematische Darstellung einer Muskelspindel. Von den beiden Typen der intrafusalen Muskelfasern ist nur je ein Exemplar eingezeichnet; links afferente, rechts efferente Nervenfasern (afferent und efferent beziehen sich auf das Rückenmark)³⁰.

Die efferente Innervation der Muskelspindelelemente obliegt dünnen Nervenfasern, deren Leitungsgeschwindigkeit etwa 30 m/sec. beträgt. Demnach gehören sie zu der Erlanger-Gasserschen-Gamma-Gruppe und wurden als Gamma-Fasern bezeichnet. Wenig markhaltige Fasern (Gamma I-Fasern) enden in einer bzw. mehreren Endplatten an den Polen der Kernsackfasern (nuclear bag fibers). Dünneren Gamma II-Fasern enden in Form eines Geflechtes an den paraäquatorialen Abschnitten und den Polen der Kernkettenfasern (nuclear chain fibers).

Nervenendigungen an den Spindeln: Ia= anulospiralige Endigungen über Ia-Neuronen im Rückenmark endend.
II= langsam leitende sensible Fasern.

Neben der excitatorischen monosynaptischen Verbindung mit Motoneuronen von Synergisten verbindet sich die Ia-Afferenz gleichzeitig mit antagonistischen Motoneuronen über ein inhibitorisches Interneuron. Bei Stimulation der Afferenzen und intrazellulärer Ableitung vom Alpha-Motoneuron der antagonistischen Muskulatur erhalten wir ein inhibitorisches postsynaptisches Potential, d. h. die Anzahl der zu den Antagonisten laufenden Impulse wird verringert.

Neben den Ia-inhibitorischen Interneuronen finden wir eine recurrente Inhibition durch die sogenannten Renshaw-Zellen. Diese erhalten ihre Impulse von Kollateralen der alpha-MN und rufen an denselben Zellen durch repetitive Entladungen längerdauernde inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) hervor. Sie sind außerdem mit den Ia-Interneuronen (der Antagonisten) synaptisch verbunden, so daß insgesamt hierdurch die antagonistischen aMN recurrent excitiert werden durch Hemmung inhibitorischer Impulse (Disinhibition).

In den sehnigen Ansätzen der Muskeln finden sich Rezeptoren, die über Afferenzen entladen, die zur Gruppe II gehören (Sehnenspindeln). Ihre Funktion ergibt sich schon aus der anatomischen Lage: sie sind in Sehnengewebe mit hoher Dehnungssteifigkeit in Serie zu den Fasern der Arbeitsmuskulatur geschaltet und messen hierbei die bei der Kontraktion entstehende Spannung. Sie sind mit den Alpha-Motoneuronen des eigenen Muskels di- und trisynaptisch über inhibitorische Interneuronen (IN) verbunden und reduzieren die Kontraktionskraft bei zu hohen Spannungen. Es handelt sich um einen Schutzreflex zur Vermeidung von Überdehnungsschäden. Dementsprechend ist die Erregbarkeitsschwelle hoch und die Sehnenspindeln feuern erst bei starken Kontraktionen.

b. Die intersegmentalen spinalen Reflexwege

Neben den segmentalen Reflexen, die über eine oder wenige Synapsen verlaufen, gibt es auch spinale Reflexe, die mehrere Segmente verbinden und über viele Interneurone laufen. Am bekanntesten ist der erstmals von Sherrington näher untersuchte Fluchtreflex. Er läßt sich am besten durch Schmerzreize an vielen Hautstellen auslösen, läuft über afferente Nerven der Gruppen III und IV und ruft in den Alpha-Motoneuronen der ipsilateralen Flexoren über mehrere Interneurone ein postsynaptisches excitatorisches Potential (EPSP) hervor. Dabei werden nicht nur die physiologischen Flexoren des durch den Schmerzreiz betroffenen Extremitätenabschnitts erregt, sondern ebenfalls Flexoren, die auf die anderen Gelenke dieser Extremität wirken. Es kommt dann z. B. zu einer Dorsalflexion im Sprunggelenk und Beugung im Knie und Hüftgelenk. Gleichzeitig werden die Extensoren dieser Extremität über inhibitorische Interneurone gehemmt (reziproke Innervation). Gleichzeitig kommt es zu einer Erregung der Extensoren und Hemmung der Flexoren der kontralateralen Extremität (gekreuzter Streckreflex), so daß der Körper durch diese Extremität reflektorisch abgestützt und im Gleichgewicht gehalten werden kann.

Ähnliche Reflexe lassen sich auch durch nicht schmerzhaft Berührungsreize auslösen. Man kann sich vorstellen, daß im Tierexperiment bei alternierender Berührung beider unterer Extremitäten eine Art reflektorischer Laufbewegung entstehen kann.

Weniger bekannt ist eine Aktivierung der Extensorenmuskulatur durch Hautafferenzen von Mechanorezeptoren (Berührung). Das receptive Areal ist jedoch wesentlich kleiner und beschränkt sich meist auf die über dem betreffenden

Extensormuskel liegende Hautfläche. Der Reflex ist auslösbar über verschiedene mechanische, thermische und Schmerzreize¹⁹.

Ob der Reiz zu einer Aktivierung der Flexoren oder der Extensoren führt, hängt nicht von der Faserart und nicht vom Dermatome ab, sondern lediglich von dem reflexogenen Hautareal, dessen Ausdehnung individuell sehr verschieden ist.

Die beschriebenen Reflexe sind beim Gesunden durch die supraspinalen Einflüsse überlagert. Sie können beim Kranken erst bei Querschnittsdurchtrennung des Rückenmarks (nach einer Phase des "spinalen Schocks" mit Areflexie und schlaffer Lähmung) deutlich beobachtet werden.

c. Die supraspinalen motorischen Zentren

Die übergeordneten, im Hirnstamm und Großhirn gelegenen motorischen Zentren modifizieren die Einflüsse der spinalen Reflexe und senden steuernde Impulse bei Willkürhandlungen aus.

Wir unterscheiden nach anatomischen Gesichtspunkten die *Formatio reticularis*, das Kleinhirn mit seinen Kernen, die motorischen Anteile der Stammganglien und den sensomotorischen Cortex. Den Einfluß der *Formatio reticularis* studiert man im Experiment nach Ausschaltung der weiter cranial gelegenen Zentren durch Mittelhirnschnitt (*Decerebrierung*). Beim Versuchstier kommt es dann zu einer ipsilateralen *Decerebrierungsstarre* mit überwiegender Steigerung des Extensorentonus. Über das Zustandekommen der Tonussteigerung haben sich aufgrund elektrophysiologischer Untersuchungen folgende Vorstellungen ausgebildet: Die *Formatio reticularis* besteht aus einem größeren cranialen

Anteil, der polysynaptisch die Vorderhornzellen (vor allem gamma-Motoneuronen) erregt und einem kleineren caudalen, hemmenden Anteil. Die Aktivität der inhibitorischen Formatio reticularis wird gesteuert über Efferenzen vom motorischen Kortex. Fallen diese nach Decerebrierung weg, bekommt die mehr von spinalen Afferenzen gesteuerte excitatorische Formatio reticularis Übergewicht und es resultiert ein vermehrter excitatorischer Zufluß, vor allem zu den gamma-Motoneuronen der Extensoren mit Steigerung der Dehnungsreflexe und erhöhtem Muskeltonus. Da es sich überwiegend um eine sog. gamma-Spastik handelt, wird der Muskeltonus nach Durchschneidung der Hinterwurzeln durch Wegfall der Spindel- und Hautafferenzen kleiner.

Über den Tractus vestibulospinalis und über das mediale Längsbündel gehen von den Kleinhirnkernen teils excitatorische, teils inhibitorische Efferenzen ins Rückenmark. Diese Kerne erhalten ihrerseits Zuflüsse von der cerebellären Rinde (Purkinje-Zellen) und dem Vestibularorgan und stellen Integrationszentren zum Zweck der Gleichgewichtsbalance dar. Über den vestibulospinalen Trakt erreichen fördernde Impulse alpha- und gamma-Motoneuronen der Extensoren, sowie die inhibitorischen Ia-Motoneuronen der Flexoren. Die über das mediale Längsbündel laufenden Impulse fördern hingegen die Flexorenmuskulatur. Die excitatorischen Wege sind z. T. monosynaptisch und erlauben deshalb eine rasche, gezielte Tonusveränderung bei Gleichgewichtsänderungen.

Die vom N. ruber ausgehenden über den Tr. rubrospinalis laufenden Impulse haben über polysynaptische Verbindungen einen erregenden Einfluß auf die Flexorenneurone und hemmen die Extensoren (also umgekehrt wie der Tr. vestibulospinalis). Der N. ruber ist seinerseits mit dem motorischen Kortex und dem Kleinhirn eng verbunden.

Der vom motorischen Kortex ausgehende Tractus cortico-spinalis aktiviert die motorischen Vorderhornzellen zum kleineren Teil direkt und zum größeren Teil über spinale Interneurone. Da dieser Tract in der medullären Pyramide gut zu lokalisieren ist, spricht man auch von Pyramidenbahn und stellt ihr das extrapyramidal-motorische System gegenüber (EPMS). Wir verstehen darunter alle von motorischen Kortex ausgehenden Fasern, die nicht direkt ins Rückenmark ziehen, sondern sich mit motorischen Zentren im Stammhirnbereich verbinden und über die oben genannten Bahnen dann die motorischen Vorderhornzellen erreichen.

Eine strenge funktionelle Trennung zwischen Pyramidenbahn und EPMS läßt sich nicht durchführen. Ein isolierter Ausfall der Pyramidenbahn scheint nur zu Störungen der Finger-motorik, zu Ausfall polysynaptischer Reflexe und zum Auftreten pathologischer Reflexe (Babinski), nicht jedoch zur Spastizität zu führen.

3. Pathophysiologie der Spastizität

Im entspannten Zustand besteht kein Unterschied zwischen einem normalen und einem spastischen Muskel. Der spastische Muskel ist in Ruhe und bei mittlerer Verkürzung sowohl sichtbar wie palpatorisch und elektromyographisch schlaff. Der spastische Muskel^{13, 25, 26, 34, 45, 46} reagiert jedoch abnorm stark auf einen Dehnungsreiz. Bei passiver Dehnung spürt man einen um so größeren Widerstand, je stärker und je schneller der Muskel verlängert wird^{7, 52}. Gelegentlich beobachtet man, daß der Widerstand im Sinne des Taschenmesserphänomens⁵⁵ plötzlich zusammenbricht.

Der phasische (Sehnen-)Reflex ist bei der Spastizität regelmäßig gesteigert, d. h. von vergrößerter Amplitude, und oft über polysynaptische Bahnen abnorm verlängert^{13, 34, 51, 52}. Klinische Erfahrung und Tierversuche zeigen,

daß Spastizität die Folge einer Enthemmung des Reflexes durch Schädigung übergeordneter motorischer Zentren oder absteigender motorischer Bahnen ist. Umstritten ist dagegen, ob allein der Ausfall der Pyramidenbahn oder isoliert der extrapyramidalen Bahnen entscheidend ist und ob die Spastizität auf einer gesteigerten Aktivität des Alpha- oder Gammamotoneurons allein beruht³⁴.

17, 18, 20, 41, 52 haben die Rolle der Gammaneuronen oder fusimotorischen Neuronen, die Gamma-Spastizität, in den Vordergrund gestellt. Sie weisen u. a. darauf hin, daß die Spastizität verschwindet, wenn man durch schwache Procainlösungen in die Muskeln oder die motorischen Nerven die dünneren Gammafasern isoliert ausschaltet^{11, 42, 49}.

Aus dem Tierversuch ist bekannt, daß die Dezerebrierungsstarre, welche bei einem Schnitt auf Höhe der Vierhügelplatte auftritt, nach Durchtrennung der Hinterwurzeln verschwindet^{15, 48, 53, 54}. Dieser Effekt läßt sich nicht nachweisen, wenn die Enthemmungsstarre durch Drosselung der A. basiliaris und der Karotiden erzeugt und dabei der Kleinhirnvorderlappen mitgeschädigt wird (Alpha-Spastizität)^{36,44}. Je nachdem, ob die Ausschaltung der Spindelafferenz die Spastizität aufhebt oder nicht, spricht man von einer Gamma- oder Alpha-Spastizität.

Einige Autoren schließen aus Tierversuchen, daß die tonischen Gammamotoneurone selektiv betroffen sein können^{10, 11, 18, 20, 46, 50, 59}. Es ist aber darauf hinzuweisen, daß wir zum mindesten beim Menschen keinen Beweis besitzen, daß separate Bahnen für die beiden Arten der Spastizität (Alpha oder Gamma-Spastizität) existieren, und daß sie selektiv betroffen sein können. ³⁴ macht auch darauf aufmerksam, daß keinerlei Beweis beim Menschen besteht, daß bei der Spastizität eine vermehrte Aktivität des Gamma-

Systems zugrunde liegt. Bei einem Affen mit Hemiplegie fand er sowohl die Gamma-efferenz wie die Spindelafferenz auf beiden Seiten ungefähr gleich. Landau nimmt an, daß die Spastizität Ausdruck einer gesteigerten Empfindlichkeit bzw. Reaktivität der Alphamotoneuronen auf die Afferenz aus den Muskelspindeln sei. Bei der sogenannten Alpha-Spastizität sei ihre Entladungsschwelle so stark herabgesetzt, daß die Ausschaltung der Spindelafferenz praktisch ohne Effekt bleibe.

4. Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften von Lioresal

Der Wirkstoff des Antispastikums Lioresal hat die chemische Struktur einer β -(p-Chlorphenyl)-gamma-aminobuttersäure²⁹. Die Substanz ist ein Derivat der Gamma-Aminobutter-Säure (GABA), die im Zentralnervensystem der Säugetiere vorkommt und der eine allgemeine erregungshemmende Wirkung an Synapsen und Zellmembranen zukommt^{6, 12, 14, 32}.

Lioresal wird enteral rasch und nahezu vollständig resorbiert. Bereits 2 Stunden nach oraler Verabreichung finden sich beim Menschen maximale Blutkonzentrationen; die Halbwertszeit beträgt je nach Dosishöhe 3 bis 5 Stunden. Die Ausscheidung verläuft rasch und vollständig, nach 1 Tag sind bereits über 80 %, nach 3 Tagen 100 % der Dosis eliminiert. Die Elimination erfolgt vorwiegend auf renalem Weg.

Die Substanz wird im Organismus nur in geringem Ausmaß metabolisiert, etwa 85 % der applizierten Substanzmenge erscheinen in chemisch unveränderter Form in Urin und Fäzes wieder. Die verbleibenden 15 % gehen zur Hauptsache auf eine desaminierte Substanz zurück, deren Struktur einer β -(parachlorphenyl)-Gamma-Hydroxybuttersäure entspricht.

B. Methodik der eigenen Untersuchungen

I. Physiologische Grundlagen:

1. H-Reflex: Der H-Reflex wurde von¹² beschrieben und nach ihm benannt. Bei unseren Versuchen wurde er durch Stimulation des N. tibialis in der Fossa poplitea ausgelöst.

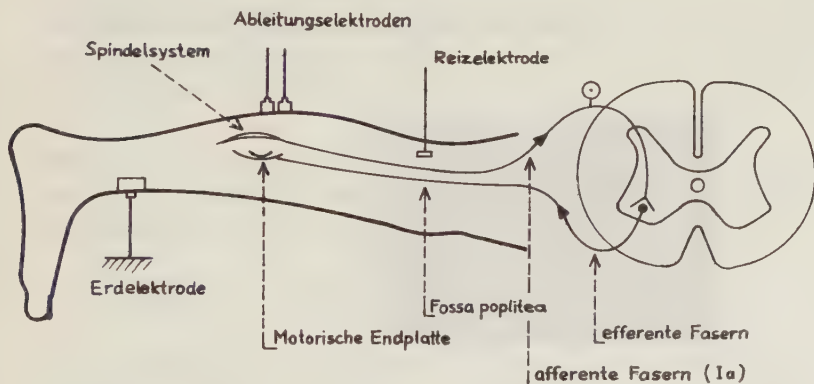


Abb. 2: Schematische Darstellung des H-(Hoffmann)Reflexregelkreises. Bei Stimulierung des N. tibialis in der Fossa poplitea wird der H(Hoffmann)-Reflex ausgelöst.

Die Muskelreaktion wurde mit Oberflächenelektroden am M. gastroc. abgeleitet. Bereits Hoffmann unterschied bei den abgeleiteten Muskelpotentialen: die M-Welle als Ausdruck der direkten motorischen Reaktion und die H-Welle als Ausdruck des reflektorisch bedingten Reflexpotentials.

22, 23 leitete das Zustandekommen der beiden Potentiale, H- und M-Potential, aus der Anatomie der Nervenbahnen und der Physiologie der Erregungsleitung ab. Die Nerven be-

sitzen ein doppelsinniges Leitvermögen, so breitet sich die Erregung sowohl nach distal als auch nach zentral aus.

Ist die Reizstärke groß genug, so kommt es durch efferente Erregungsleitung zur Auslösung des direkten motorischen Muskelpotentials und zur Aufzeichnung der M-Welle im Elektromyogramm. Daneben wird die Erregung gleichzeitig im afferenten Anteil der Nerven zum Rückenmark und anschließend auf efferentem Weg wieder zum Muskel zurückgeleitet, wodurch die H-Welle oder das Reflexpotential zustandekommt.

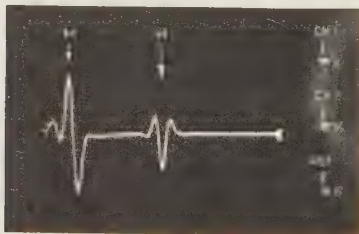


Abb. 3: Oscilloscopische Registrierung der M-Welle (direkte motorische Reaktion) sowie des H(Hoffmann)-Reflexes

Nach späteren Untersuchungen, vor allem denjenigen von^{37, 38, 39, 70}, läuft der H-Reflex wahrscheinlich monosynaptisch über die Alpha-Motoneuronen des Vorderhorns und kann daher zur Messung der Erregbarkeit dieser Zellen dienen.

Daß das Reflexpotential bei niedrigeren Reizstärken auftritt, führt Hoffmann auf die niedrigere Reizschwelle der afferenten gegenüber den efferenten Fasersystem zurück. Wird jedoch der Reiz stärker, so gelangen im verstärkten Maße antidrome Impulse über das Motoneuron zum Rückenmark.

Gleichzeitig von der VH-Zelle (Vorderhornzelle) ausgehende Erregungen werden durch die antidrom verlaufenden Impulse im Motoneuron blockiert.

Werden nun alle motorischen Fasern durch noch höhere Reizstärken erregt, so ist die elektrische Reflexerregbarkeit am Muskel blockiert und es kommt zur Auslöschung des H-Potentials.

Zusammenfassend gibt der H-Reflex einen Einblick auf die Aktionsbereitschaft der Alpha-Motoneuronen, da die Gamma-Schleife vom elektrischen Reiz nicht beeinflusst wird⁵.

Somit bietet der H(Hoffmann)-Reflex eine wichtige Möglichkeit zur Objektivierbarkeit des myotonolytischen Effektes pharmakologischer Substanzen, z. B. Lioresal.

2. Achillessehnenreflex (ASR):

Der M. gastrocnemius beantwortet einen kurzen Schlag auf die Achillessehne mit einer Kontraktion. Der auslösende Schlag bewirkt durch Dehnung der Muskelspindel Impulse in der afferenten Nervenfasern, die über die motorische Vorderhornzelle Nervenimpulse in der efferenten Faser erzeugen. Diese führen zur Kontraktion des betreffenden Muskels und zur Entlastung der Muskelspindel. Durch besondere in der Muskelspindel gelegene "intrafusale" Muskelfasern, die von besonderen dünnen Nervenfasern (Gammafasern) versorgt werden, kann die Wirkung einer Dehnung auf die Spindel verändert werden. Dann kommt es zu einer Verstellung des Regelbereichs. - Übergeordnete Zentren können durch Veränderung der Durchgängigkeit der motorischen Synapse (über die Pyramidenbahn und das extrapyramidale System), besonders aber durch Veränderung der Erregbarkeit der Muskelspindel über das Gamma-Fasersystem (von der Formatio reticularis des Mittelhirns) die reflektorische Grundspannung des Mus-

kels (seinen "Reflextonus") beeinflussen. Zusammenfassend besitzt das System, das der zentralen Regulation des Muskeltonus dient, zwei motorische Endstrecken, eine primäre und eine sekundäre. Die primäre Endstrecke wird von den Alpha-Motoneuronen gebildet, die den Tonus des Skelettmuskels einstellen. Die sekundäre Endstrecke besteht aus Gamma-Motoneuronen, die über die sogenannte Gamma-Schleife^{17,18} den Aktivitätszustand der Alpha-Motoneurone verändern.

Eine weitere Möglichkeit zur Objektivierbarkeit des myotonoly. Effektes von Lioresal ist der monosynaptische ASR. Wenn ein Tonolytikum eine verminderte Reaktion beim Dehnungsreflex (T-Reflex) bewirkt, ist ein inhibierender Einfluß auf die Gamma-Schleife objektiviert, falls eine Blockierung der Erregungsleitung und der neuromuskulären Übertragung vorher ausgeschlossen werden kann⁵.

II. Apparative Methodik

1. H -Reflex: Als Reizgerät diente das Disa-Multistim (Hersteller: Disa-Elektronik A/S. Herlev-Dänemark). Es liefert Rechteckimpulse, die nach Stärke und Dauer beliebig variiert werden können. Die Reize können entweder vom Stimulator selbst repetitiv ausgelöst werden, oder sie lassen sich mit Hilfe eines Druckschalters als Einzelreize hervorrufen. Zur Kennzeichnung des Zeitpunktes des Reizeinbruches im Elektromyogramm wird ein Markierungsimpuls registriert. Zur Reizung wurde als Ausgangsschaltung "konstanter Strom" gewählt, wobei das Gerät mit hohem Innenwiderstand arbeitet. Hierdurch sollen Verformungen des Stromimpulses im Gewebe weitgehend vermieden werden.

Mittels eines Potentiometers läßt sich so der Reizstrom von 0 - 50 mA stufenlos regeln.

Der N. tibialis wurde über eine bipolare Oberflächenelektroden in der Fossa poplitea gereizt, die Kathode wurde 3 cm

distal von der Anode angelegt. Die elektrischen Reize bestanden aus Rechteckimpulsen von 1 msec Dauer, deren Stärke individuell angepaßt wurde.

Nachdem der Schwellenwert für den H-Reflex bestimmt war, steigerten wir die Reizintensität stufenweise so lang, bis wir eine größtmögliche H-Reflexantwort erhielten (max. H-Reflexamplitude der Kontrollmessungen). Diese wurde als Ausgangswert (100 %) für alle weiteren HR- H(Hoffmann)-Reflex-Messungen nach Einnahme von Lioresal verwendet. Weitere Untersuchungen erfolgten mit derselben Reizstärke. Die Muskelreaktion wurde mit Oberflächen Elektroden am M. gastrocnemius abgeleitet und auf dem Bildschirm des Oscilloscops gespeichert. Dies erlaubte uns eine fotografische Registrierung mit der ROBOT-Kamera.

2. Achillessehnenreflex: Die Versuchspersonen lagen während der Untersuchung entspannt auf dem Bauch. Die Fußsohle lag fest auf einer nicht biegbaren Eisenplatte. Soweit möglich, befand sich das Sprunggelenk in Normal-Nullstellung. In dieser Position wurde der ASR durch gleich starke Schläge mit dem Reflexhammer ausgelöst. Die Muskelreflexpotentiale wurden durch Oberflächen Elektroden aus Silber-Silberchlorid (Durchmesser 7 mm) in pseudounipolarer Anordnung vom lateralen Bauch des M. gastrocnemius abgeleitet. Das Intervall zwischen 2 Schlägen wurde groß genug gewählt, daß es weder zu einer postexcitatorischen Bahnung noch zu einer Hemmung kommen konnte.

Unmittelbar vor der Lioresalverabreichung wurde aus 20 ASR-Amplituden ein Durchschnittswert gebildet, der als Ausgangswert (100 %) für alle weiteren ASR-Messungen nach der Lioresaleinnahme verwendet wurde.

Die ASR-Amplitude wurde elektromyographisch mit Hilfe eines Registriersystems (MINGOGRAF 81) bestimmt.

III. Patientengut:

Die hier referierten Untersuchungen erstreckten sich auf 2 Gruppen:

1. 13 gesunde erwachsene Versuchspersonen ohne neurologische Erkrankungen und ohne Bewegungsstörungen. Das Durchschnittsalter betrug 22 Jahre. 4 von ihnen waren weiblich, 9 männlich.
2. 22 Patienten mit spastischer Cerebralparese bei frühkindlichem Hirnschaden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 15 Jahre. 14 von ihnen waren männlich, 8 weiblich.

Bei der statistischen Verarbeitung der Untersuchungsbefunde wurde keine Unterteilung in die einzelnen Formen der CP vorgenommen.

In Vorversuchen wurden die Schwankungen der Reflexamplitude beim Achillessehnenreflex festgestellt, die nicht durch das Pharmakon verursacht wurden. Es ergaben sich lediglich geringe periodische Schwankungen, so daß man annehmen konnte, einen exakten Mittelwert bestimmt zu haben. Entspannung des Patienten und ein nicht zu schwacher Schlag auf die Sehne wurden vorausgesetzt.

Da sich herausstellte, daß der Wirkungseintritt sehr schnell war, wollten wir noch die Irrtumsmöglichkeit durch eine reflektorische Wirkung vom Magen und eine Placebowirkung ausschließen. Durch Gabe von Koffeinelösung und durch Placebo konnte die Reflexamplitude nicht verändert werden.

In jedem Einzelversuch verabreichten wir nach einer Kontrollperiode von 30 min auf nüchternen Magen 35 mg. Lioresal p. O. und führten in Abständen die H-Reflex- und die

Achillessehnenreflexmessungen durch, und zwar während höchstens 130 min, einem Zeitraum, in dem sich die Versuchsbedingungen einigermaßen konstant halten ließen.

C. Untersuchungsergebnisse

1. H(Hoffmann)-Reflex:

a. Gesunde Probanden: Das Amplitudenmaximum der Kontrollmessungen unserer 13 gesunden Probanden vor Lioresalverabreichung lag zwischen 0,75 mV - 2,90 mV; die maximale Amplitudenabnahme erfolgte 30 - 60 min. nach Lioresaleinnahme, wobei sich das H-Reflex-Amplitudenmaximum bei 10 von 13 gesunden Probanden um 9,5 - 60 % reduzierte. Bei einem Probanden, dessen HR-Amplitudenmaximum vor Lioresaleinnahme 0,75 mV betrug, erfolgte nach Lioresal eine Amplitudenzunahme von 40 %. Bei 2 anderen Probanden zeigte sich keine Amplitudenveränderung (s. Tab. 1).

b. Patienten mit Cerebralparese: Das Amplitudenmaximum der Kontrollmessungen unserer 22 spastischen Patienten vor Lioresalverabreichung lag zwischen 0,3 - 4,2 mV; die maximale Amplitudenabnahme erfolgte 50 - 120 min. nach Lioresalgabe, wobei sich das Amplitudenmaximum des H(Hoffmann)-Reflexes bei 17 von 22 Patienten um 11,5 - 83 % reduzierte.

Bei 5 von 22 Patienten, deren Ausgangsamplitude kleiner als 1,2 mV war, erfolgte nach Lioresalgabe eine Amplitudenzunahme, was auf eine Steigerung der Erregbarkeit der Alpha-Motoneuronen hinweist (s. Tab. 2).

Normalpersonen

Fall Nr.	HR-Amplitu- denmaximum vor Li.Ein- nahme als Ausgangswert (100 %)	HR-Amplitudenmaximum nach Li. in mV und in Prozent des Aus- gangswertes zur Zeit des stärksten Effek- tes		Abnahme	Zunahme
1	0,75 mV	1,05 mV	140 %	-	40 %
2	1,50 mV	0,90 mV	60 %	40 %	-
3	2,20 mV	1,38 mV	63 %	37 %	-
4	2,60 mV	1,40 mV	54 %	46 %	-
5	2,30 mV	1,58 mV	69 %	31 %	-
6	2,00 mV	1,50 mV	75 %	25 %	-
7	2,20 mV	2,20 mV	100 %	0 %	0 %
8	2,90 mV	2,90 mV	100 %	0 %	0 %
9	2,10 mV	1,38 mV	66 %	34 %	-
10	2,50 mV	1,60 mV	64 %	36 %	-
11	1,60 mV	0,80 mV	50 %	50 %	-
12	1,50 mV	0,60 mV	40 %	60 %	-
13	2,60 mV	1,22 mV	47 %	53 %	-

Tab. 1: Veränderung des H(Hoffmann)-Reflexes bei 13 gesunden Versuchspersonen nach der oralen Gabe von 35 mg Lioresal

Cerebralparese

Fall-Nr.	HR-Amplitudenmaximum vor Li.Einnahme als Ausgangswert (100 %)	HR-Amplitudenmaximum nach Li. in mV und in Prozent des Ausgangswertes zur Zeit des stärksten Effektes	Abnahme	Zunahme
1	2,80 mV	1,80 mV 64 %	36 %	-
2	4,00 mV	2,60 mV 65 %	35 %	-
3	2,00 mV	1,30 mV 65 %	35 %	-
4	2,00 mV	1,70 mV 85 %	15 %	-
5	1,00 mV	1,50 mV 150 %	-	50 %
6	0,30 mV	0,49 mV 166 %	-	66 %
7	3,00 mV	1,89 mV 63 %	37 %	-
8	2,00 mV	0,80 mV 40 %	60 %	-
9	0,80 mV	2,00 mV 251 %	-	151 %
10	4,20 mV	2,68 mV 64 %	36 %	-
11	3,00 mV	1,32 mV 44 %	56 %	-
12	3,40 mV	2,11 mV 62 %	38 %	-
13	4,20 mV	2,22 mV 53 %	47 %	-
14	3,20 mV	0,99 mV 31 %	69 %	-
15	0,70 mV	0,89 mV 128 %	-	28 %
16	3,40 mV	2,95 mV 89 %	11 %	-
17	2,90 mV	2,00 mV 69 %	31 %	-
18	2,20 mV	0,50 mV 23 %	77 %	-
19	2,80 mV	0,50 mV 18 %	82 %	-
20	2,40 mV	1,20 mV 50 %	50 %	-
21	3,80 mV	1,40 mV 37 %	63 %	-
22	1,20 mV	2,40 mV 200 %	-	100 %

Tab. 2: Veränderung des H(Hoffmann)-Reflexes bei 22 Patienten mit Cerebralparese nach der oralen Gabe von 35 mg Lioresal

2. Achillessehnenreflex

a. Gesunde Probanden: Die durchschnittlichen ASR-Amplituden unserer 13 gesunden Probanden lagen vor Lioresalverabreichung zwischen 0,72 - 4,54 mV; das Wirkungsmaximum trat 50 - 120 min. nach Lioresal ein, wobei die durchschnittliche ASR-Amplitude um 60 - 82 % des Ausgangswertes sank, und zwar nur bei 8 von 13 gesunden Versuchspersonen.

Eine Amplitudenzunahme nach Lioresal erfolgte bei 3 von 13 Probanden, bei 2 anderen zeigte sich keine Reaktion. Es bestand bei unseren 13 gesunden Probanden kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Ausgangsamplitude des ASR und dem Ausmaß der ASR-Dämpfung oder -Steigerung nach Lioresal.

Eine gleichzeitige Abnahme der durchschnittlichen ASR-Amplitude in Verbindung mit einer Verminderung der maximalen H-Reflex-Amplitude nach Lioresal erfolgte bei 7 von 13 gesunden Probanden. Bei einem Patienten war die ASR-Amplituden-Abnahme wieder mit einer Reduktion der H-Reflex-Amplitude kombiniert. (S. Tab. 3).

b. Patienten mit Cerebralparese: Die durchschnittlichen ASR-Amplituden unserer 22 Patienten lagen zwischen 0,84 - 7,36 mV; das Wirkungsmaximum trat 10 - 130 min. nach Lioresalverabreichung ein, wobei sich die durchschnittlichen ASR-Amplituden bei 13 von 22 Patienten um 36 - 68 % des Ausgangswertes reduzierte.

Eine Amplitudenzunahme nach Lioresal erfolgte bei 7 Patienten, bei 2 anderen zeigte sich keine Reaktion.

Eine gleichzeitige Abnahme der durchschnittlichen ASR-Amplitude in Verbindung mit einer Verminderung der maxima-

len H-Reflex-Amplitude nach Lioresal erfolgte bei 10 Patienten.

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der ASR-Ausgangsamplitude und dem Ausmaß der Amplitudenveränderung war bei unseren 22 Patienten nicht festzustellen (s. auch Tab. 4).

Normalpersonen

Fall-Nr.	Durchschnittl. ASR-Amplitude von 20 Einzelreflexen vor Li.Einnahme als Ausgangswert (100 %)	Durchschnittl. ASR-Amplitude nach Li. in mV und Prozent des Ausgangswertes zur Zeit des stärksten Effektes	Abnahme	Zunahme
1	0,72 mV	0,28 mV	40 %	60 %
2	1,35 mV	0,37 mV	28 %	72 %
3	2,20 mV	2,81 mV	128 %	-
4	1,30 mV	0,52 mV	40 %	60 %
5	1,70 mV	0,40 mV	24 %	76 %
6	2,10 mV	0,58 mV	28 %	72 %
7	4,34 mV	6,51 mV	150 %	-
8	1,10 mV	0,37 mV	34 %	66 %
9	0,96 mV	0,33 mV	34 %	66 %
10	1,13 mV	1,58 mV	140 %	-
11	2,65 mV	2,65 mV	100 %	0 %
12	2,15 mV	2,15 mV	100 %	0 %
13	4,54 mV	0,82 mV	18 %	82 %

Tab. 3: Veränderung des Achillessehnenreflexes bei 13 gesunden Versuchspersonen nach der oralen Gabe von 35 mg Lioresal

Cerebralparese

Fall-Nr.	Durchschnittl. ASR-Amplitude von 20 Einzelreflexen vor Li-Einnahme als Ausgangswert (100 %)	Durchschnittl. ASR-Amplitude nach Li. in mV und Prozent des Ausgangswertes zur Zeit des stärksten Effektes	ASR-	Abnahme	Zunahme
1	2,70 mV	4,42 mV	164 %	-	64 %
2	6,60 mV	3,03 mV	46 %	54 %	-
3	1,26 mV	0,50 mV	40 %	60 %	-
4	1,40 mV	0,72 mV	52 %	48 %	-
5	2,95 mV	1,47 mV	50 %	50 %	-
6	1,07 mV	1,60 mV	150 %	-	50 %
7	0,84 mV	0,28 mV	34 %	66 %	-
8	1,11 mV	0,57 mV	52 %	48 %	-
9	3,20 mV	1,76 mV	55 %	45 %	-
10	2,80 mV	4,96 mV	175 %	-	75 %
11	1,90 mV	0,83 mV	44 %	56 %	-
12	1,26 mV	2,37 mV	196 %	-	96 %
13	0,86 mV	0,37 mV	44 %	56 %	-
14	1,36 mV	3,01 mV	222 %	-	122 %
15	1,99 mV	0,79 mV	40 %	60 %	-
16	3,01 mV	5,05 mV	168 %	-	68 %
17	4,50 mV	5,49 mV	122 %	-	22 %
18	3,79 mV	2,34 mV	62 %	38 %	-
19	1,78 mV	0,56 mV	32 %	68 %	-
20	2,23 mV	1,42 mV	64 %	36 %	-
21	7,36 mV	9,86 mV	134 %	-	34 %
22	1,70 mV	2,07 mV	122 %	-	22 %

Tab. 4: Veränderung des Achillessehnenreflexes bei 22 Patienten mit Cerebralparese nach der oralen Gabe von 35 mg Lioresal

D. Diskussion

Der H(Hoffmann)-Reflex hat großes Interesse erweckt, teils wegen seiner monosynaptischen Verbindung mit den Alpha-motoneuronen, teils wegen seiner Ähnlichkeit mit dem Achillessehnenreflex, von dem er sich darin unterscheidet, daß er die Spindeln umgeht, wodurch es möglich wird, deren Aktivität, die ihrerseits vom Gamma-Fasersystem reguliert wird, zu messen²¹.

Erwartungsgemäß ist der H(Hoffmann)-Reflex bei Spastikern stärker als bei Nichtspastikern, doch gibt es Überschneidungen mit dem Normalbereich. ¹ haben vergeblich versucht, die Schwelle für die Auslösung als ein Maß für den Schweregrad der Spastik zu benutzen.

Eine Abnahme der maximalen H(Hoffmann)-Reflex-Amplitude nach der oralen Verabreichung von 35 mg Lioresal erfolgte bei 10 von 13 gesunden Versuchspersonen sowie bei 17 von 22 Patienten mit Cerebralparese. Eine Abnahme der H-Reflex-Amplitude spricht für eine Beeinträchtigung der Erregungsübertragung zwischen den dicken Spindel-Afferenzen und den Alphamotoneuronen. Sie könnte demnach die Folge einer vermehrten Depolarisation der primären Afferenzen⁵⁸ oder einer herabgesetzten Erregbarkeit der Alphamotoneuronen sein. Die letztgenannte Veränderung ließe sich einer verringerten Impulsaktivität der dicken Spindel-Afferenzen zuschreiben, was mit einer medikamentös verursachten Aktivitätsverminderung der Gamma-Efferenzen erklärbar wäre. ³¹ halten noch andere Mechanismen für wahrscheinlich, z. B. eine Hemmung der spinalen Interneuronen oder der supraspinalen Projektionen auf die Motoneuronen. Eine gleichzeitige Abnahme der maximalen H-Reflex-Amplitude in Verbindung mit einer Verminderung der durchschnittlichen ASR-Amplitude nach der oralen Verabreichung von 35 mg Lioresal

erfolgte bei 6 von 13 gesunden Versuchspersonen sowie bei 10 von 22 Patienten mit Cerebralparese. Das stimmt zum Teil mit den Beobachtungen von⁵ überein, die jedoch bei intravenöser Verabreichung regelmäßig eine Hemmung sowohl der mechanisch wie der elektrisch ausgelösten Reflexe beobachteten.

Über den Angriffspunkt des Präparates erlauben die bisherigen Untersuchungen keine endgültige Aussage. Anhand der Tierexperimente konnten¹⁴ feststellen, daß Lioresal die monosynaptische und polysynaptische Reflexübertragung hemmt und die Aktivität der efferenten Gamma-Neuronen reduziert. Da die Lioresal-bedingte Reflexhemmung am intakten Tier auch nach einer Spinalisierung bzw. Dezerebrierung weiterhin besteht, wird angenommen, daß Lioresal die Reflexe über einen spinalen Angriffspunkt beeinflusst. Da Untersuchungen gezeigt haben, daß die Gamma-Aminobuttersäure (GABA) in der grauen Substanz des Zentralnervensystems der Säugetiere in hohen Konzentrationen vorkommt und wahrscheinlich eine inhibitorische Transmittersubstanz im ZNS darstellt^{24, 32}, kann die Möglichkeit eines supraspinalen Angriffs des Gamma-Aminobuttersäure-Derivats "Lioresal" jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zu berücksichtigen ist bei dieser Überlegung, daß trotz der chemisch-strukturellen Verwandtschaft von Lioresal und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) die Anhaltspunkte für ein identisches Wirkungsspektrum beider Verbindungen fehlen².

Die von¹⁴ an Tieren gefundenen Ergebnisse (s. unten) können nicht ohne weiteres auf unsere Untersuchungen am Menschen übertragen werden.

Bei unseren H-Reflex-Untersuchungen reduzierte sich die maximale H-Reflex-Amplitude nur bei Probanden, deren H-Reflexmaximum vor Lioresaleinnahme größer als 1,2 mV war.

Bei den anderen Probanden, deren H-Reflex-Amplitudenmaximum vor Lioresaleinnahme kleiner als 1,2 mV war, erfolgte überraschend eine Zunahme des H-Reflex-Amplitudenmaximums nach Lioresal. Dieses Ergebnis weist auf einen noch nicht genau erforschten Zusammenhang zwischen der Reaktionsbereitschaft der Alphamotoneuronen ohne medikamentöse Beeinflussung und dem Ausmaß der Motoneuronenhemmung durch Lioresal hin.

Eine deutliche ASR-Amplitudenabnahme erfolgte nach der oralen Verabreichung von 35 mg Lioresal bei 8 von 13 gesunden Versuchspersonen sowie bei 13 von 22 Patienten mit Cerebralparese. Die Dämpfung des ASR wird auf eine Hemmung der Aktivität fusimotorischer Neuronen (Gamma-Efferenzen) zurückgeführt. Diese Annahme wird durch den tierexperimentellen Befund von ¹⁴ untermauert. Diese Autoren nehmen an, daß Lioresal die Entladungen der Gamma-Motoneuronen hemmt, wodurch die Erregbarkeit des Muskel-Spindel-Apparates herabgesetzt wird. Ein direkter peripherer Angriffspunkt an den Muskelspindeln selbst war nicht nachzuweisen.

9, 16, 35 sahen nach selektiver Blockierung der fusimotorischen Fasern durch die Verabreichung von Procain eine deutliche Abnahme der Amplitude des durch Schlag gegen die Sehne ausgelösten muskulären Reflexerfolges, wogegen sich der H-Reflex wenig veränderte.

⁵⁶ beobachtete, daß sich nach Blockierung der fusimotorischen Fasern mit Procain die Erregbarkeitskurve der Motoneuronen, die mit dem H-Reflex zu messen sind, bei Gesunden und bei Spastikern gegenüber den Kurven vor Blockierung der fusimotorischen Fasern mit Procain nicht signifikant änderten. Es scheint demnach, daß die Spindelafferenzen keinen nennenswerten Einfluß auf die Erregbarkeit der Alphamotoneuronen bei Spastikern nicht durch die Spindelafferenzen selbst spezifisch unterhalten wird. So ist es auch verständlich, daß dabei eine Hinterwurzeldurchtrennung

keinen nennenswerten Erfolg aufweist.

Bei unseren ASR-Untersuchungen waren die Amplitudenveränderungen nach Lioresaleinnahme sehr uneinheitlich, so daß die Ergebnisse von Fall zu Fall erheblich variieren. Bei 3 von 13 gesunden Versuchspersonen sowie bei 9 von 22 Patienten mit Cerebralparese erfolgte überraschend eine Amplitudenzunahme nach der oralen Verabreichung von Lioresal. Hier war jedoch nicht wie beim H-Reflex die Amplitudenzunahme nach Lioresal von einer besonders kleinen durchschnittlichen ASR-Amplitude abhängig. Da wir die Versuchsbedingungen möglichst konstant gehalten haben und die Messungen oft genug wiederholt haben, ist unserer Meinung nach die ASR-Amplitudenzunahme nicht auf äußere Einflüsse in dem Versuchsablauf zurückzuführen. Weitere neurophysiologische und elektromyographische Untersuchungen sind notwendig, um die Wirkungsweise von Lioresal noch besser kennenzulernen und die Indikation für seine Anwendung genauer abgrenzen zu können.

E. Zusammenfassung

Nach einer einmaligen Gabe von 35 mg Lioresal per Os wurde bei 13 gesunden Versuchspersonen und bei 22 Patienten mit cerebraler Parese der H(Hoffmann)-Reflex und der Achillessehnenreflex (ASR) elektromyographisch registriert. Daraus ergab sich:

1. Reduktion der maximalen H-Reflex-Amplitude erfolgte bei 10 von 13 gesunden Versuchspersonen sowie bei 17 von 22 Patienten mit Cerebralparese.
2. Dabei reduzierte sich die maximale H-Reflex-Amplitude nur bei Probanden, deren H-Reflex-Amplitudenmaximum vor Lioresaleinnahme größer als 1,2 mV war. Bei den anderen gesunden und kranken Probanden, deren H-Reflex-Amplitudenmaximum vor Lioresaleinnahme kleiner als 1,2 mV war, erfolgte eine Zunahme des H-Reflex-Amplitudenmaximums nach Lioresal. Diese Zunahme konnte bei 13 gesunden Versuchspersonen 1mal und bei 22 kranken Probanden 5mal beobachtet werden.
3. Eine Reduktion der durchschnittlichen ASR-Amplitude konnte bei 8 von 13 gesunden Versuchspersonen und 13 von 22 Patienten mit Cerebralparese festgestellt werden.
4. Bei 3 von 13 gesunden sowie bei 7 von 22 kranken Probanden war eine Steigerung der durchschnittlichen Achillessehnenreflexamplitude zu erkennen. Ein Zusammenhang mit dem Amplitudenausgangswert war nicht nachweisbar.
5. Eine gleichzeitige Hemmung von H-Reflex und Achillessehnenreflex war bei 6 von 13 gesunden Versuchspersonen und 10 von 22 Patienten mit Cerebralparese nachweisbar.

6. Weitere elektromyographische Untersuchungen sind notwendig, um die Wirkungsweise von Lioresal eingehender kennenzulernen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANGEL, R.W., HOFMANN, W.W.: The H reflex in normal, spastic, and rigid subjects. *Arch. Neurol. (Chic.)* 8, 591 (1963)
2. BEIN, H.J.: Pharmakologische Differenzierung von Muskel-Relaxantien. In: BIRKMAYER W., Hrsg. *Aspekte der Muskelspastik*, Hans Huber-Verlag Bern, Stuttgart, Wien, 1972.
3. BEIN, H.J., FEHR, H.-U.: Depression of muscle spindle activity- a new type of pharmacological action? *Brit. J. Pharmacol.* 19, 375 (1962)
4. BERGAMINI, L., RICCIO, A., BERGAMASCO, B.: Un farmaco ad azione antispastica della muscolatura striata. *Sperimentazione clinica del Gaba. Minerva med.* 57, 2723 (1966)
5. BIRKMAYER, W., DANIELCZYK, W., WEILER, G.: Zur Objektivierbarkeit des myotonolytischen Effektes eines Aminobuttersäurederivates (CIBA 34' 647-Ba). *Wien. med. Wschr.* 117, 7 (1967)
6. BHARGAVA, K.P., R.K. SRIVASTAVA: Nonspecific depressant action of gamma-aminobutyric acid on somatic reflexes. *Brit. J. Pharmacol.* 23(1964), 391-398.
7. BOYARSKY, S.: *The neurogenic bladder*. Williams & Wilkins, Baltimore 1967.
8. CASTANEDA, C.: Investigacion de CIBA 34' 647-Ba en los sindromes espasticos neurologicos. *Sem. med. Mex.* 54, 13 (1967).
9. CLARE, M.H., LANDAU, W.M.: Fusimotor function. Part V. Reflex reinforcement under fusimotor block in normal subjects. *Arch. Neurol. (Chic.)* 10, 123 (1964).
10. CROWE, A., P.B.C. MATTHEWS: The effect of stimulation of static and dynamic fusimotor fibers on the response to stretching of the primary endings to muscle spindle. *J. Physiol. (Lond.)* 174(1964) 109.
11. CROWE, A., P.B.C. MATTHEWS: Further studies of static and dynamic fusimotor fibres. *J. Physiol.* 174 (1964) 132-151.
12. CURTIS, D.R., J.C. WATKINS: The pharmacology of amino acids related to gamma-aminobutyric acid. *Pharmacol. Rev.* 17 (1965), 347-391.
13. DIMITRIJEVIC, M.R., P.W. NATHAN: Studies of spasticity in man, *Brain* 90 (1967) 333
14. FEHR, H.U., BEIN, H.J.: Sites of Action of a New Muscle Relaxant (baclofen, Lioresal, Ciba 34 647-Ba). *J. Int. Med. Res.* 2, 1, 36-47 (1974)
15. FOERSTER, O.: Ueber eine neue operative Methode der Behandlung spastischer Lähmungen mittels Resektion hinterer Rückenmarkswurzeln. *Z. orthop. Chir.* 22(1908) 203-223
16. GASSEL, M.M., DIAMANTOPOULOUS, E.: The Jendrassik maneuver. II. An analysis of mechanism. *Neurology (Minneap.)* 14, 640 (1964)
17. GRANIT, R.: Reflex self-regulation of the muscle contraction and autogenetic inhibition. *J. Neurophysiol.* 13(1950) 351
18. GRANIT, R., C.G. PHILLIPS, S. SKOGLUND, G. STEG: Differentiation of tonic from phasic alpha ventral horn cells by stretch, pinna and crossed extensor reflexes. *J. Neurophysiol.* 20 (1957) 470-481
19. HAGBARTH, K.E.: Excitatory and inhibitory skin areas for flexor and extensor motoneurons. *Acta physiol. scand.* 26 Suppl. 94 (1952), 1-58
20. HENATSCH, H.D., F.J. SCHLUTE: Reflexerregung und Eigenhemmung tonischer und phasischer alpha-Motoneurone während chemischer Dauererregung der Muskelspindeln. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 268 (1958) 134-147
21. HERMAN, R.: Relationship between the H reflex and the tendon jerk response. *Electromyography* 9, 359 (1969)

22. HOFFMANN, P.: Über die Beziehungen der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung und zum Tonus. *Z. Biol.* 68, 351 (19 18)
23. HOFFMANN, P.: Untersuchungen über die Eigenreflexe (Sehnenreflexe) menschlicher Muskeln, p. 106 (Springer, Berlin 1922)
24. IVERSEN, L. L., MITCHELL, J. F., SRINIVASAN, V.: The release of gamma-aminobutyric acid during inhibition in the cat visual cortex. *J. Physiol. (Lond.)* 212, 519 (1971)
25. JACOBSON, A. L., R. R. BABICH, S. BUBASH, A. JACOBSON: Differential approach tendencies produced by injection of RNA from trained rats. *Science* 150 (1965) 636-637
26. JANSEN, J. K. S.: Spasticity-functional aspects. *Acta neurol. scand. Suppl.* 3 (1962) 41-51
27. JERUSALEM, F.: Doppeltblindstudie über den antispastischen Effekt von β -(4-Chlorphenyl)-gamma-Aminobuttersäure (CIBA) bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 39, 515 (1968)
28. JONES, R. F., BURKE, D., MAROSSZEKY, J. E., GILLIES, J. D.: A new agent for the control of spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 33, 464 (1970)
29. KEBERLE, H., FAIGLE, J. W.: Synthese sowie Beziehung zwischen Struktur und Wirkung der Gamma-Aminobuttersäurederivate. In: BIRKMAYER, W., Hrsg. *Aspekte der Muskelspastik*, Hans Huber-Verlag, Bern Stuttgart Wien 1972.
30. KORTEN, J. J.: Die Muskelspindel, ihre Regulierung u. Funktion. In: BIRKMAYER, W., Hrsg. *Aspekte der Muskelspastik* Hans Huber-Verlag Bern Stuttgart Wien 1972
31. KNUSSON, E., U. LINDBLOM, A. MARTENSSON: Die Wirkung eines GABA-Derivates auf phasische und tonische Dehnungsreflexe bei spastischen Lähmungen. In: BIRKMAYER, W., Hrsg. *Aspekte der Muskelspastik*, Hans Huber-Verlag Bern Stuttgart Wien 1972
32. KRNJEVIC, K., S. SCHWARTZ: The action of gamma-aminobutyric acid on cortical neurones. *Exp. Brain Res.* 3 (1967), 320-336
33. KRNJEVIC, K.: Glutamate and gamma-aminobutyric acid in brain. *Nature (Lond.)* 228, 119 (1970).
34. LANDAU, W. M.: Spasticity and rigidity. In: *Recent advances in neurology*, hrsg. von F. Plum. Blackwell, Oxford 1969
35. LANDAU, W. M., WEAVER, R. A., HORNBEIN, Th. F.: Fusimotor nerve function in man. Differential nerve block studies in normal subjects and in spasticity and rigidity. *Arch. Neurol. (Chic.)* 3, 10 (1960)
36. LARSELL, O.: The cerebellum: A review and interpretation. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 38 (1937) 580-607
37. MAGLADERY, J. W., MCDUGAL, D. B., jr.: Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. I. Identification of certain reflexes in the electromyogram and the conduction velocity of peripheral nerve fibers. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 86, 265 (1950)
38. MAGLADERY, J. W., PORTER, W. E., PARK, A. M., TEASDALL, R. D.: Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. IV. The two-neurone reflex and identification of certain action potentials from spinal roots and cord. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 88, 499 (1951)
39. MAGLADERY, J. W., TEASDALL, R. D., PARK, A. M., LANGUTH, H. W.: Electrophysiological studies of reflex activity in patients with lesions of the nervous systems. I. A comparison of spinal motoneurone excitability following afferent nerve volleys in normal persons and patients with upper motor neurone lesions. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 91, 219 (1952)

40. MAGLADERY, J.W., TEASDALL, R.D., PARK, A.M., PORTER, W.E.: Electro-physiological studies of nerve and reflex activity in normal man. V. Excitation and inhibition of two-neurone reflexes by afferent impulses in the same nerve trunk. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 88, 520 (1951)
41. MATTHEWS, P.B.C., RUSHWORTH: The selective effect of procaine on the stretch reflex and tendon jerk of soleus muscle when applied to its nerve. *J. Physiol.* 135 (1957) 245
42. MERTENS, H.-G., ST. ZSCHOCKE: Neuromyotonie. *Klin. Wschr.* 43 (1965) 917
43. MORALES, L.R.: Efectos clinicos y terapeuticos del CIBA 34' 647-Ba en los sindromes espasticos. *Mexico-med.* 17/2, 187 (1967)
44. MORUZZI, G.: Problems in cerebellar physiology. Thomas, Springfield 1950
45. PARK, S.R., S.RODBARD: Effects of load and duration of tension induced by muscular contraction. *Amer. J. Physiol.* 203 (1962) 735
46. PEDERSEN, E.: Spasticity. Mechanism. Measurement. Management. Thomas, Springfield/III. 1969
47. PEDERSEN, E., ARLIEN-SØBORG, P., GRYNDERUP, HENRIKSEN, O.: GABA derivative in spasticity (β -(4-chlorophenyl)-gamma-aminobutyric acid, CIBA 34' 647-Ba). *Acta neural. scand.* 46, 257 (1970)
48. PFEIFFER, R.A.: Anastomosen der Hirngefäße, dargestellt am asphyktisch-hyperämischen Kindergehirn. *J. Psychol. Neurol.* 42 (1931) 1-173
49. PLUM, F.: Bladder dysfunction. In: Modern Trends in Neurology, Bd. III, hrsg. von D. WILLIAMS. Butterworths, London 1962
50. POECK, K.: Pathophysiology of emotional disorders associated with brain damage. In: Handbook of Clinical Neurology, Bd. 3. Hrsg. von P.J. VINKEN, W. BRUYN. North Holland Publishing, Co., Amsterdam 1969 (S. 343-367)
51. RUCH, TH.C.: Pathophysiology of pain. In: Fulton's Text-book of Physiology, Saunders, Philadelphia 1965
52. RUSHWORTH, G.: Spasticity and rigidity: An experimental study and review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 23 (1960) 99
53. SHERRINGTON, C.S.: Decerebrate rigidity and reflex co-ordination of movements. *J. Physiol. (Lond.)* 22 (1888) 319
54. SIEGFRIED, J., R. KLAIBER, E. PERRET, W. H. ZIEGLER: Behandlung des Morbus Parkinson mit L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. *Dtsch. med. Wschr.* 94 (1969) 2678-2681
55. STRUPPLER, A., E. STRUPPLER, R. S. SCHWAB: Neurophysiologische Befunde beim extrapyramidalen Rigor. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 181 (1960) 280-291
56. TAKAMORI, M.: H reflex study in upper motoneuron diseases. *Neurology (Minneap.)* 17, 32 (1967)
57. ten BRUGGENCATE: Experimentelle Neurophysiologie. Goldmann-Verlag 1972
58. WALL, P.D.: Excitability changes in afferent fibre terminations and their relation to slow potentials. *J. Physiol. (Lond.)* 142, 1 (1958)
59. ZANDER OLSEN, P., E. DIAMANTOPOULOS: Excitability of spinal motor neurons in normal subjects and patients with spasticity, parkinsonian rigidity, and cerebellar hypotonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 30 (1967) 325-331
60. ZSCHOCKE, S., BRUNE, G.: Klinische und elektromyographische Studien über die pharmakologische Beeinflussung der Spastik. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 71, 662 (1965)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Brussatis und Herrn Prof.O.Harth für die Auswahl des Themas sowie ihre mir jederzeit gewährte Anleitung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Sehr herzlich danke ich auch Frau Dr.W.Ehrenberg-Kieckebusch für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung. Ebenfalls danke ich Herrn Dr.Darmstädter für die kollegiale Zusammenarbeit und seine wertvollen Hinweise zur Fertigstellung der Arbeit.

Lebenslauf

Als Sohn eines Reisebüro - Inhabers wurde ich am 20. 3. 46 in Maschta El Helou / Syrien geboren.

Konfession: Gr. Orthodox

7 Geschwister, Mutter Hausfrau Vater gestorben

Volks - und Mittelschule besuchte ich in Aleppo / Syrien. Das Abitur, naturwissenschaftlicher Zweig, habe ich am 23. 8. 65 abgelegt.

Im Februar 66 bin ich zum Studium nach BRD gekommen.

Am 5. 10. 67 habe ich die Prüfung zur Feststellung der Hochschulreife erfolgreich abgeschlossen.

Ab WS 67 / 68 Fachstudium Biologie an der Johannes - Gutenberg - Uni. Umschreibung in med. Fakultät ab WS 68 / 69.

Am 23. 3. 69 bestand ich die wissenschaftliche Vorprüfung.

Am 22. 9. 70 bestand ich die ärztliche Vorprüfung.

Am 5. 9. 73 habe ich die Biologiestudentin Dorothee Voigt geheiratet.

Am 10. 12. 73 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Vom 1. 1. - 31. 3. 1974 begann ich die Medizinalassistentenzeit in der Orth. Klinik der Unikliniken Mainz.

Ab 1. 4. 1974 bin ich als Medizinalassistent in der inneren Abteilung des Krankenhauses St. Goar tätig.

